République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université d'Alger, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie

Cryptococcose

3ème année de médecine

Z.Hamroune
IPA
2016-2017

I-Introduction :

La cryptococcose est une mycose profonde, cosmopolite, due à une levure encapsulée, présente dans l'environnement:

Cryptococcus neoformans+++

Cryptococcus neoformans a un tropisme majeur pour le **SNC**
La cryptococcose survient le plus souvent en cas d'**immunodépression** en particulier à **VIH.**

Elle fait partie des affections définissant le stade SIDA.

Au début des années 1980, La cryptococcose a augmenté au cours de la pandémie du SIDA, puis l'incidence de cette mycose a considérablement diminuée avec l'amélioration de la thérapie antirétrovirale en 1996.

La cryptococcose est mortelle dans 100% des cas en absence de traitement et environ 20 % des cas malgré un traitement antifongique bien adaptée (> 50 % dans les 2 premières semaines).

Des avancés importants ont été obtenues dans la connaissance de ce champignon, dans le diagnostic et la thérapeutique de cette infection grâce à l'amélioration des techniques moléculaires, génétiques et dans le domaine du typage des souches.

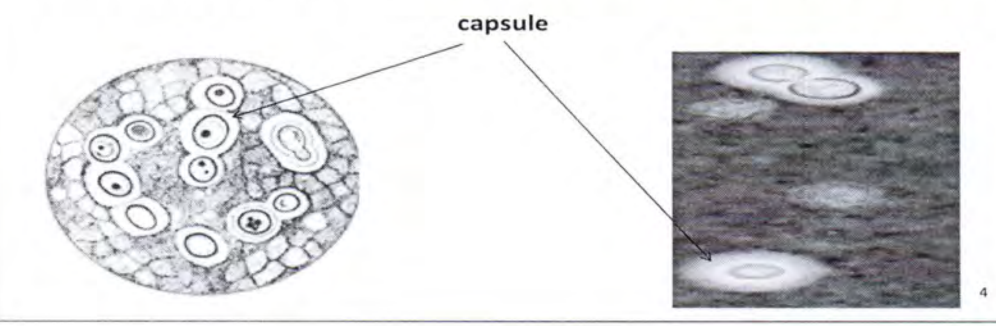
II-Epidémiologie:

1-Agent pathogène : environ 58 espèces ont été décrites au sein du genre *Cryptococcus*.
La cryptococcose est causée par 2 complexes d'espèces:
Le complexe d'espèce *Cryptococcus neoformans* et
le complexe d'espèce *Cryptococcus gattii.*
Cryptococcus neoformans est l'espèce la plus répondue et affecte principalement les immunodéprimés.

-Les *Cryptococcus* sont des levures encapsulées, organismes eucaryotes unicellulaires appartenant au règne des champignons.

-La levure de 4 à 8 µ µm de diamètre se reproduit par bourgeonnement, entourée d'une capsule de nature polysaccharidique qui joue un rôle important dans la virulence (antiphagocytaire).

-Cette capsule est mise en évidence par l'examen à l'encre de chine.



C. neoformans est un saprophyte de l'environnement, notamment du sol, les fruits, les débris de végétaux, les excréments d'oiseaux et en particulier du pigeon.

Il est généralement admis que les **fientes de pigeons** représentent une source d'infection par *Cryptococcus neoformans* pour l'Homme.



5

- La cryptococcose est plus sévère chez l'homme que chez la femme suggérant une influence des hormones sexuelles.
- Chez l'enfant la cryptococcose est plus rare
- Elle est également plus sévère chez les VIH positif que chez les autres causes d'immunodépressions, telles que:

les hémopathies lymphoïdes malignes,
les néoplasies, la sarcoïdose,
les transplantations d'organes,
corticothérapie, Immunosuppresseurs,
les cirrhoses, la polyarthrite rhumatoïde,
affection auto-immune...
} Prennent une place de +++ importante.

- *Cryptococcus gattii* :

-Infecte plus facilement les sujets immunocompétents.
-Sa virulence semble être plus grande que celle de *C. neoformans*.
-Sa sensibilité aux antifongiques est moindre.

6

2-Classification

Phylum : Deutéromycotina
Classe : Blastomycètes
Ordre : Cryptococcales
Famille : Cryptococcaceaes
Genre : *Cryptococcus*

Espèces: Actuellement l'agent étiologique de la cryptococcose est classé en 7espèces, 5 sérotypes et 8 génotypes.

-*C. neoformans*+++ et *C. deneoformans* → complexe d'espèce *C. neoformans*
-*C. gattii*, *C. deuterogattii*, *C. bacillisporus*, *C. tetragattii* et *C. decagattii* → complexe d'espèce *C. gattii*.
} Cryptococcose

-*C.albidus*, *C.laurentii*, *C.uniguttulatus*...(responsables de rares cas de mycoses superficielles: onyxis, lésions cutanée..)

7

1/ Dans le complexe *C. neoformans*→ sérotype A, D et AD.
- *C. neoformans* (sérotype A) ainsi que l'hybride AD.
- *C. deneoformans* (sérotype D)

2/ Dans le complexe *C. gattii*→sérotype B et C.

Avec le développement de nombreuses techniques de typage moléculaire, des sérotypes hybrides AB et BD ont été révélés, ce qui a abouti à la formulation du complexe d'espèces: *C.neoformans/C.gattii*.

Parmi les sérotypes présents (A, D, AD, B et C), le **sérotype A** est associé à une évolution plus sévère de la maladie et fortement lié à l'infection par le **VIH.**

08 génotypes majeurs sont:

- VNI à VNIV pour le complexe *Cryptococcus neoformans* et
- VGI à VGIV pour le complexe *Cryptococcus gattii*.

8

3-Écologie:

Cryptococcus a été isolée de diverses sources de la nature:
- les fientes d'oiseaux →**pigeons+++**
- la poussière de sol: sol enrichi en matières organiques et surtout en azote fourni par les fientes d'oiseaux.
- la poussière domestique, débris de bois, fruits (agrumes), ...

La levure pourrait survivre 16 mois dans le sable et plus de 2 ans dans la terre ombragée, en particulier dans une atmosphère humide à pH entre 6,8 à 7,2.

Les deux espèces de *Cryptococcus* et les différents sérotypes ont des répartitions géographiques distinctes.

Plusieurs études montrent la prédominance des sérotypes A et D:

*Sérotypes A : sont cosmopolites
*Sérotype D: est plus rare et identifié principalement en Europe (Italie et en France)

9

**C. gattii* est identifiée essentiellement en région tropicale et subtropicale.
Contrairement à C. *neoformans, C. gattii* n'a pas été retrouvée dans les excréments d'oiseaux ou sur le sol.

Ses gites écologiques ont été identifiés au niveau :
- Pour le sérotype B: *Eucalyptus camaldulensis* et *Eucalyptus tereticornis* en Californie du sud, en Australie et en Europe du Sud (Portugal, Italie)
- Pour le sérotype C: Amandiers en Colombie
- Les Koalas pourraient véhiculer les souches de sérotype B, les fèces de Koalas en contiennent de très nombreuses spores, car ils se nourrissent de feuilles d'Eucalyptus.
- Mais l'épidémiologie des infections à *C. gattii* a été bouleversée ces dernières années avec l'extension de l'infection en zone tempérée (Australie, Californie, ile de Vancouver, nord ouest et sud est des USA).

10

4-Facteurs de virulence:

-La capsule polysaccharidique est le principal facteur de virulence de la levure et sa structure biochimique détermine les sérotypes de (A à D).

Cette capsule représente un critère morphologique important pour le diagnostic de la cryptococcose.

Ces polysaccharides ont été associées à plusieurs effets délétères sur la réponse immunitaire en favorisent l'échappement à la réponse immunitaire.

-Le 2ème facteur de virulence est représenté par la mélanine, en effet *C. neoformans* possède une phénoloxydase, la Laccase, lui permettant d'oxyder les substrats (Dopa, dopamine) des tissus (cerveau++) en mélanine.

11

-*C. neoformans* pousse à 37°C et peut être à l'origine dans la majorité des cas à de mycoses disséminées (SNC++).

-Les autres facteurs de la virulence sont des composés métaboliques (Mannitol, Inositol), l'utilisation de fer, la présence de protéases, d'uréase..

III-Physiopathologie :

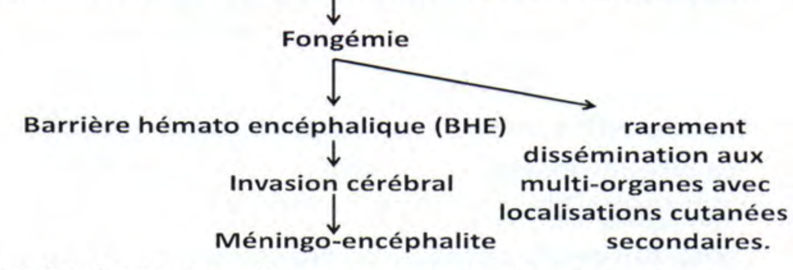
La porte d'entrée du *Cryptococcus neoformans* est le plus souvent pulmonaire, par inhalation de levures présentes dans l'environnement, notamment les fientes de pigeons.

Rarement par voie transcutanée à la faveur d'un traumatisme en contact avec un sol pollué par les déjections d'oiseaux.

12

-La levure est éliminée par le système immunitaire ou persiste dans l'organisme, probablement dans le macrophage alvéolaire, pendant une phase dite de «dormance» qui peut persister toute la vie.
-Les infections à *C. neoformans* correspondent le plus souvent à une réactivation d'une infection latente.

-Suite à une immunosuppression cellulaire → réactivation des levures dormantes



Les *Cryptococcus* se multiplient dans l'espace méningée et dans les dilatations des espaces de Virchow-Robin (espaces périvasculaires) en provoquant des pseudo-abcès autour desquels est visible un œdème important.

13

IV-Moyens de défense:

*L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant dans les moyens de défenses contre *C. neoformans*.

*Les lymphocytes T (TCD4+, TCD8+)

*Le complément et les macrophages jouent un rôle central dans la phagocytose.

*Les facteurs chimiotactiques jouent un rôle dans le recrutement des cellules inflammatoires (TNFα, Cytokines : IL-1β, IFN γ, IL-8, IL-12, IL-18)

*Les macrophages jouent également un rôle dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et de la sécrétion de nombreuses cytokines.

Ces éléments contribuent au mauvais pronostic de l'infection chez les patients atteint de SIDA.

14

V-Facteurs de risque:

-SIDA : la cryptococcose se situe au 2ème rang des infections opportunistes fatales (après la tuberculose) surtout si le taux de CD4 est inférieur à 100elt/mm^3

-Transplantation : la cryptococcose est la 3ème infection mycosique invasive après la candidose et l'aspergillose surtout au cours de la transplantation rénale, hépatique, poumon, cardiaque...

La cryptococcose survient généralement au-delà du 6ème mois post transplantation, le principal facteur de risque étant probablement le traitement immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet d'allogreffe (stéroïdes, tacrolimus..)

-Sarcoïdose, Néoplasies, Corticothérapie prolongée, Diabète, Tabac, Age avancé..

15

VI-Clinique:

Porte d'entrée ⟶ respiratoire++

1/ cette primo-infection est le plus souvent inapparente ou peu symptomatique: Toux, expectorations, dyspnée fébrile, douleurs thoraciques.

Rarement: - Pneumopathies aigues (inhalation massive de poussière contaminée par les fientes de pigeons.
- SRDA(syndrome de détresse respiratoire aigu).

Radiographie ⟶ signes non spécifiques, évoquant une tuberculose.

-La pneumopathie interstitielle bilatérale est plus typique.
Pneumopathie alvéolaire, cavités, pleurésies, ADP...

2/ La forme clinique la plus fréquente de la cryptococcose est une **méningo-encéphalite**.

La symptomatologie est variable selon l'immunité du malade:

16

*En cas de SIDA: fièvre modérée, trouble de la conscience, céphalées, déficit moteur, crises convulsives, hypertension intracranienne:
FO: Œdème papillaire
Scanner ou IRM: Abcès intracérébraux.

*Pour les autres cas d'immunodépression: L 'infection est volontiers disséminée (Neurologiques++, pulmonaire+, cutanée, osseuse, oculaire, prostatique..)

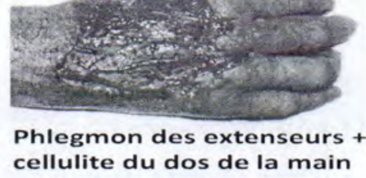
3/ Atteinte de la peau et des muqueuses:

-Peau:
•La majorité des cryptococcoses cutanées sont secondaires à une dissémination hématogène et survient dans 5 à 10 % des cas.

La lésion typique est un molluscum contagiosum.
On peut également observer des lésions sous forme d'acnés, pustules, papules, nodules, abcès.. Siégeant préférentiellement au niveau du visage et des extrémités.

17





Phlegmon des extenseurs + cellulite du dos de la main

Patient infecté par le VIH
Cryptococcose disséminée



Cellulite de la cuisse

18

Rare sont les cas de cryptococcoses cutanées primaires, qui font suite à des inoculations accidentels au laboratoire ou à un traumatisme chez un sujet ayant des activités manuelles ou vivant en zone rurale et sans immunodépression.

-Muqueuses: lésions ulcérées buccales et nasales.

4/ Dans les formes disséminées, tous les viscères peuvent être atteints : SNC, ganglions, os, articulations, œil, poumon, peau, rate, foie, moelle osseuse, prostate (Sidéens++).

5/ Les cas de Cryptococcomes cérébraux (formes pseudotumorales de cryptococcose) ne sont retrouvés que dans le cas d'une infection à *Cryptococcus gattii*.

19

Lésions typiques de PCC





AVANT Agriculteur, sans déficit immunitaire APRES



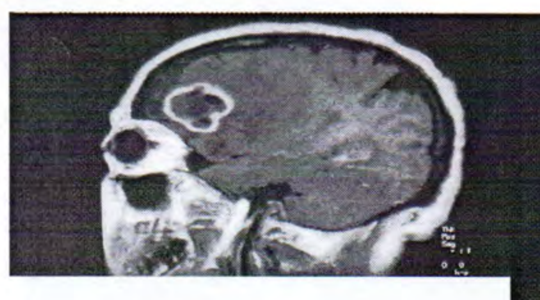


Panaris + phlegmon des fléchisseurs



Blessure de l'index chez une jeune femme sans ATCD

20





Cryptococcome chez un patient VIH+

21

VII-Diagnostic :

Le diagnostic de la cryptococcose repose essentiellement sur les méthodes mycologiques classiques.

Prélèvements : En fonction du tableau clinique, différents prélèvements peuvent être examinés: LCR, Urines, LBA, écouvillonnage de pus de lésions cutanées, liquide de drainage (sinus), sang et biopsies.

Examen direct : Les prélèvements liquides sont centrifugés à 2500 tr/min pendant 5 min pour obtenir un culot que l'on examine dans une goutte d'encre de chine diluée au 1/3 ou 1/5e.

L'examen au microscope montre des levures sphériques de 4 à 8 µ entourées d'un halo clair (sur fond noir), correspondant à la capsule.



22

Culture : Est indispensable pour l'identification de l'espèce.

.Ensemencement d'une grande quantité de liquide biologique, de pus, de fragments de biopsie tissulaire sur milieux de Sabouraud + chloramphénicol, sans actidione (Cryptococcus étant sensible à ce dernier).

.La pousse en 3 à 5 Jours (jusqu'à 3 semaines) à la T° de 30 - 37°C.

.Les colonies sont muqueuses d'aspect coulant, de couleur beige.

-Le milieu maltosé favorise l'épaississement de la capsule.

-On peut également ensemencer des flacons d'hémoculture (milieux fongiques spéciaux : Automates).

23

-On peut utiliser des milieux sélectifs à base de graines de Niger (*Guizotia abyssinica*) ou l'acide caféique, qui favorisent la pigmentation des colonies.

Mélange *de Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans* mis en évidence sur milieu de Niger

Caractères physiologiques :

Le test à l'uréase est toujours positif et rapidement en moins de 4 heures à 37°C, pour *Cryptococcus neoformans.*

Si la positivité dépasse les 4 h l'espèce peut être une espèce *Cryptococcus* "non neoformans".

Si la négativité dépasse les 24 h, c'est un genre non *Cryptococcus.*



24

Identification biochimique :

Auxanogramme des sucres: Ensemencement de microgaleries du commerce (Auxacolor®) suivant les recommandations fournies par le kit.

L'identification est rapide en 24 h, il est parfois utile de garder la galerie 48 h-72 h à 37°C.

-Glucose, galactose, tréhalose et inositol sont assimilés

-Présence d'une phénoloxydase



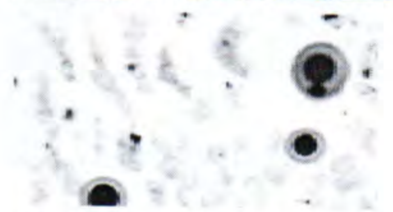
Aspect histologique :

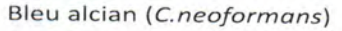
Dans les tissus, la capsule caractéristique de *C. neoformans* n'est pas colorée par le MGG, l'HES (Hémalun-Erythrosine-Safran), le PAS ou l'imprégnation argentique.

Cryptococcus coloration MGG

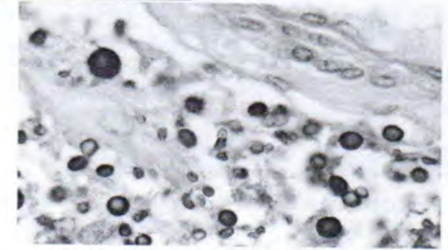
25

La coloration classique de la capsule est celle du Muci-Carmin de Meyer et Le bleu Alcian ou Fontana-Masson





Bleu alcian (*C.neoformans*)



Coloration au mucicarmin

Détection de l'antigène soluble polysaccharidique :

*La détection de l'antigène Cryptococcique dans le LCR, LBA, Sérum et Urines, repose sur la technique d'agglutination des particules de latex sensibilisées avec des anticorps anti *Cryptococcus neoformans* poly ou monoclonaux.

-C'est un test rapide, simple, sensible et très spécifique.

26

*Test par immunochromatographie (CrAgLFA IMMY):

-Détection qualitative et semiquanitative de l'antigène crypto dans le LCR et Sérum

-Excellente sensibilité

.Ces test permettent la surveillance des rechutes

.La recherche des Ac manque de fiabilité car les patients sont immunodéprimés, par contre quand ils apparaissent→guérison.

*Il existe aussi des méthodes immuno-enzymatiques utilisées pour les grandes séries.

27

-Pouvoir pathogène chez l'animal :

L'animal le plus sensible est la souris, inoculée par voie intra péritonéale en IV ou intracrânienne, l'animal meurt en 8 à 30 jours, la levure se trouve dans le SNC, le poumon, péritoine, le foie et la rate.

-Antifongigramme : la grande majorité des souches de *C. neofrmans* est sensible aux antifongiques conventionnels.

-Sérotypage: Le sérotypage de la cryptococcose est utilisé dans le but épidémiologique et écologique.

-Génotypage: Les techniques moléculaires sont utilisées dans l'étude épidémiologique pour typer les souches de *Cryptococcus*.

28

VII-Traitement:

Les antifongiques utilisés habituellement sont : l'Amphotéricine B (Fungizone®), 5-fluorocytosine (Ancotil®), Fluconazole (Triflucan®), Itraconazole (Sporanox®).

TRT de 1ère intention :
Ampho B ± 5-Fluorocytosine, Fluconazole

TRT de 2ème intention :
Fluconazole, Itraconazole

Alternative :
Ampho B lipidique, Itraconazole ou Fluconazole,
Fluconazole + 5-Fluorocytosine

29

Traitement de la méningo-encéphalite :

Chez les séropositifs : La bithérapie antifongique associant

-l'Amphotéricine B (0,7 à 1 mg/Kg/j) IV + 5- fluorocytosine (100 mg/Kg/j) PO /IV 4x/J en induction pendant 2 semaines est le traitement de choix.

-Le traitement doit être poursuivi en monothérapie (Fluconazole 400 mg/j au minimum) pendant 10 semaines.

-Une prophylaxie secondaire (Fluconazole 200 mg/j) jusqu'à restauration de l'immunité (chez les sidéens plus de 200 $CD4/mm^3$).

-En cas d'intolérance ou sensibilité moindre au fluconazole, l'Itraconazole est utilisé à la posologie de 200 mg /j en 1 seule prise avec surveillance des concentrations sériques.

-Le voriconazole peut être également utilisé.

-En cas de résistance aux Azolés, on utilise l'Ampho B par voie IV, à la posologie de 1mg/Kg/j 1 à 3 x/ semaine.

30

Il est possible d'interrompre le TRT d'entretien si:

-Le taux de CD4 est >200 $/mm^3$ depuis plus de 6 mois sous HAART
-Négativation des cultures.
-Négativation de l'antigénémie.
-Absence de symptômes en rapport avec la cryptococcose.
-Durée totale de TRT pour cryptococcose > 6 mois.

-La reprise de la prophylaxie secondaire est impérative dès que le taux de lymphocytes CD4 est < à 200 etl/mm^3.

-Chez les patients ayant une insuffisance rénale :
.Formulation lipidiques sont utilisées Amphotericin B Lipid Complex =Abelcet®: 5mg /Kg/j en IV ou une
.Forme liposomale d'Ampho B=Ambisome®: 3-4 mg/Kg/j en IV

-Traitement d'une cryptococcose extra méningée:
Fluconazole : 400mg/j.

31

Chez les patients séronégatifs :

Traitement d'induction :

Association d'Ampho B : 0,7 à 1 mg /Kg/j 4 x / j + 5-fluorocytosine : 100 mg / Kg /j pendant 4 à 6 semaines selon qu'il y complications neurologiques ou pas.

Traitement de consolidation : Fluconazole → 8 à 10 semaines.

La suite du traitement est la même que pour les sujets séro(+) au VIH.

Traitement extraméningée : en absence de méningo encéphalite, le traitement recommandé est le fluconazole : 400 mg/j ou Itraconazole : 400mg /j

32

Traitement chirurgical :

-La plupart des cryptococcomes régressent avec le traitement antifongique.
Les lésions de grandes tailles au niveau pulmonaire, cérébrales peuvent justifier un traitement chirurgical en particulier pour les souches liées aux au sérotype B.

-Parages, lavage, greffe de peau pour les cellulites extensives, les phlegmons des gaines et tendons des mains...

Pronostic: la guérison est très lente et la mortalité très élevée, elle est de 100% en absence de traitement et d'environ 20%des cas malgré un traitement bien adapté.

33